



TITLE:

Studies on the increasing effects of hypoxia tolerance in the kidney treated with urethane derivatives.

AUTHOR(S):

OKUMURA, Hidehiro

---

CITATION:

OKUMURA, Hidehiro. Studies on the increasing effects of hypoxia tolerance in the kidney treated with urethane derivatives.. 泌尿器科紀要 1967, 13(9): 645-664

ISSUE DATE:

1967-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113206>

RIGHT:

# ウレタン誘導体による腎酸素不足耐性増強 作用について

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：石川昌義教授）

助 手 奥 村 秀 弘

## STUDIES ON THE INCREASING EFFECTS OF HYPOXIA TOLERANCE IN THE KIDNEY TREATED WITH URETHANE DERIVATIVES

Hidehiro OKUMURA

*From the Department of Urology, Nara Medical University.*

*(Director: Prof. M. Ishikawa, M. D.)*

The present experimental and clinical studies were intended to clarify the effect of urethane derivatives administered to the status of ischemic hypoxia during the palliative operation of the kidney. An effective result was found to exist with the prolongation of the time interval during which the total renal blood flow was interrupted.

Histologically and histochemically, the remarkable changes of the proximal convoluted tubules of the kidney were observed following the interruption of total renal blood flow for 80 minutes in the rabbit kidney under 25°C. Also, on the 3rd day after the interruption of the total renal blood flow, a clear difference was demonstrated between the rabbit kidney treated with the intraperitoneal injection of Butyl morpholine urethane (B. M. U., 0.05g/Kg, B. W.) and the one without injection of B. M. U.

Clinically, 10 cases of the palliative operation of the human kidney were accompanied by the treatment with urethane derivatives. Then, based on the results, the protective effects were investigated in the post-operative renal insufficiency by administrating urethane derivatives in patients performed palliative operation of the kidney.

The present investigations showed that the clinical application of urethane derivatives is easier and safer than other methods.

### 結 言

泌尿器科領域における手術の進歩に伴ない腎切石術、腎部分切除術、腎血管手術、腎移植術等の施行せられる機会が益々増加しつつあるが、これら手術に際し問題となるのは腎血流遮断に伴随する Ischemic Hypoxia に依る腎の非可逆的变化であり、そのための腎機能不全である。これが泌尿器科臨床上最も大きな問題となるのは、単腎者あるいは他側腎にすでに腎機能不全の見られる患者に腎保存手術を行なう場

合で、従来この術後腎機能不全を防止するために低体温下手術<sup>1)2)3)</sup>、腎局所冷却法<sup>4)5)6)7)8)</sup>および腎神経遮断法等<sup>10)</sup>が行なわれている。しかし低体温下手術は手技が繁雑かつ心室細動、期外収縮等の副作用の来たすことも知られており、また局所冷却法においても腎温度を 20°C まで下げるには種々の問題があり、かつ円滑な手術操作に支障を起すことも考えられる。

ウレタン誘導体 Urethane Derivatives (以下 U. D. と略す) には周知のごとく麻酔作用、放射様能 (radio mimetic action) 等の作用を持

つ他、興味ある事実はその抗酸素欠乏作用であり、本学第一生理学教室鎌倉(1951)<sup>11)</sup>は、Ethyl urethane (以下 E. U. と略す)の麻酔下量、微量(0.3—0.5m/kg)を白鼠に投与すると白鼠は超低圧(145mmHg)下の酸素欠乏において特異的延命効果のあることを見出し本剤に酸素欠乏耐性増強作用(以下 H. T. と略す)のあることを明らかにしている。

また当教室の石川<sup>12)13)</sup>、杉村<sup>14)</sup>は先に U. D. を腎血流遮断前に投与し、その H. T. 増強作用に依り腎阻血可能限界時間延長に有効であることを外科的単腎家兎を用いて実証した。

著者は実験編においては U. D. 投与群と非投与群との家兎阻血腎の病理組織学的検査において特に酵素活性の変化を組織化学的に経時的に追求し、一方 U. D. の臨床的応用を試み、見るべき所見を得たので此処に報告する次第である。

## I 実 験 編

### 1) 実験材料ならびに実験方法

実験に使用せる U. D. は Carboxymorpholine 誘導体の内 N-Carb(n)butoxy morpholine すなわち  $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \end{array} \text{COOC}_4\text{H}_9$  で通常には butyl morpholine urethane (以下 B. M. U. と略す)といわれるもので、全く毒性なく安全な薬剤で、全てエーザイ株式会社で合成されたものである。実験環境は全て 25°C 以下で実験動物には体重 2.5kg~3.0kg の成熟白色家兎を用いた。腎阻血実験に用いた家兎は 48 羽で 24 羽は B. M. U. 投与群、24羽は B. M. U. 非投与群(対照)である。さらに正常腎の検索を行なう可く非腎阻血手術動物として 6 羽を用いた。

### 2) 腎の阻血方法ならびに B. M. U. 投与方法

麻酔は Nembutal 25mg/kg を耳静脈より静注し、実験途中で覚醒せるものには 10mg~15mg/kg を追加した。左側傍脊椎切開で、腎に達し、腎基血管以外の腎への血管を切断し腎を周囲組織から充分剥離、左腎基部を露出した後ヘパリン 1mg/kg を耳静脈より注射、腎基部動脈をゴム管を被せた眼科用鉗子をもって一挙に挟み腎の血流を遮断した。阻血中は腎を元の位置に還納し創面を一時的に簡単に閉鎖した。阻血時間は80分で阻血終了後鉗子を除去し腎血流の回復を肉眼的に観察して後、腎を正常位置に戻し、抗生物質を注入し、手術創を2層に縫合した。B. M. U. 投与群は腎阻血15分前あらかじめ B. M. U. 50mg/kg を蒸溜水

で薄め、5cc の懸濁液として腹腔内に注入した。いずれの実験群においても術後2日間は5%糖液1日40ccを腎部皮下に注射した。

### 3) 検査材料の処理法

実験動物は術後24時間、3日、5日、7日、10日、2週間、3週間、1ヵ月後 Nembutal 麻酔下で両腎臓を摘出し、迅速に -20°C の Cryostat 内にて 15μ~20μ の新鮮未固定凍結切片を作成、酵素染色の材料に当て、一部の組織は10%ホルマリン固定後、切片を作成 Hematoxylin-Eosin 染色、一部は Periodic acid Schiff 反応により病理組織学的変化を検索した。

### 4) 検査各酵素染色法

#### a. Acid phosphatase (Acid P)<sup>15)</sup>

Azo 色素結合法 (Seligman and Manheimer)

新鮮凍結切片を10%ホルマリンで10分間固定し水洗後 incubating 溶液内で室温にて60分保つ。

水洗後グリセリン封入

incubating 溶液

α ナフチル燐酸ソーダ	10mg
Diazo Blue B	20mg
0.1M 醋酸、醋酸ソーダ緩衝液(pH 5.8)	20cc

#### b. Alkaline phosphatase (Al. P)<sup>16)</sup>

Azo 色素結合法 (Manheimer and Seligman)

新鮮凍結切片を10%中性ホルマリンに10分間固定し水洗後 incubating 溶液内で 4°C 30分間保つ。次いで水洗後グリセリン封入。

incubating 溶液

α ナフチル燐酸ソーダ	10mg
Diazo Blue B	20mg
0.2M 硼酸苛性ソーダ緩衝液(pH 9.2)	20cc

#### c. Succinic Dehydrogenase(Nachlas et al.)<sup>17)</sup>

新鮮凍結切片を未固定の儘 incubating 溶液内に 37°C、30分間保存。水洗後10%中性ホルマリンで3時間固定し水洗後バルサム封入。

incubating 溶液

0.2M コハク酸ソーダ	5cc
0.2M 燐酸塩緩衝液 (pH 7.6)	5cc
Nitro B. T	10mg
蒸溜水	10cc

## 実 験 成 績

### 1. 病理組織学的所見

Hematoxylin Eosin 染色所見

B. M. U. 投与群

各時期に屠殺した各3羽の組織所見はほぼ同一で阻血解除後24時間群では標本によっては尿細管内に

Eosin に好染する硝子様物を認めることがあるが、主たる所見は尿細管上皮細胞に瀰漫腫脹が見られることである。間質組織では結合織の増生も炎症細胞の浸潤も見られないが軽度の浮腫が見られる (Fig. 1)。阻血解除後3日から5日後の実験群では尿細管内に硝子様物が軽度存在するのが一部に見られるが、尿細管上皮細胞においては軽度の変性像の認められる反面、すでに再生像が出現している (Fig. 2)。間質においては浮腫が見られるが、糸球体には著変はない。7日後の実験群においては、尿細管上皮の変性像はほとんど消失し軽度の混濁腫脹が見られるのみである (Fig. 3)。10日目以後においては尿細管上皮の変性像は全く消失、間質結合織の増生、炎症細胞の増加浮腫等もとばしく正常腎に近い像を示す (Fig. 4)。3週～1カ月後の実験群においてもほぼ正常腎と同様の組織像を示した。

#### B.M.U. 非投与群

阻血解除後24時間群では尿細管内に著明な硝子様物の存在が見られ、特に集合管に著るしく認められる。上皮細胞は軽度瀰漫変性や萎縮状を呈する部分もある。

間質では浮腫と共に細胞浸潤も見られる (Fig. 5)。3日後のものでは尿細管内に硝子様物が著明に認められ、さらに上皮細胞では変性ととともに核の消失が見られ間質組織においても浮腫が著明に見られる。しかし糸球体にはほとんど変化は認めない (Fig. 6)。5日目から7日目の標本においては、尿細管内に見られた硝子様物は消失しているが、尿細管上皮の浮腫を伴う変性像はさらに強くなり (Fig. 7) 10日目の標本では一部の糸球体を含むすべての腎組織に変性壊死像が認められ、間質には細菌集団の存在さえも認められた (Fig. 8)。かかる傾向は2週、3週、1カ月にわたりほぼ持続する。

#### 小 括

H. E 染色による組織変化は主として尿細管に現われ一部間質組織にも変化を見るが、阻血後10日群にては B. M. U. 投与群には明らかな回復像が現われる。これに反し B. M. U. 非投与群では同一時期において変性像が強く時日の経過と共に壊死像さえ出現して来る。以上の腎組織の変化は第1表に要約する。

第1表 Hematoxylin-Eosin 染色所見

	B. M. U. 投与群						B. M. U. 非投与群 (対照)					
	糸球体	近位曲 細尿管	ヘンレ係 下行脚	係蹄 上行脚	遠位曲 尿管	集合管	糸球体	近位曲 尿管	ヘンレ係 下行脚	係蹄 上行脚	遠位曲 尿管	集合管
1 日	—	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	±
3 日	—	+	±	±	+	+	±	++	+	—	++	+
5 日	—	+	±	±	+	±	±	++	+	—	++	+
7 日	—	±	—	±	±	—	±	+++	+	+	++	+
10 日	—	±	—	—	±	—	+	+++	+	+	+++	+
2 週	—	—	—	—	±	—	+	+++	+	++	+++	+
3 週	—	—	—	—	—	—	+	+++	+	+	+++	+
1 カ月	—	—	—	—	—	—	±	+++	+	+	+++	+

註：+++ 変性強度    ++ 中等度変性    + 変性軽度    — 変性無し

## 2. 組織化学的所見

屠殺時各3羽の所見を総括してのべる。

### a) Acid phosphatase

#### 正常動物

本酵素活性は腎皮質、特に近位曲尿管に強く(++)、Henle 氏上行脚、遠位曲尿管 および 集合管では弱い活性を認める (+)。Henle 氏下行脚ではわずかにその活性を認める程度である(±)。糸球体には活性は認められない(—)(第2表)。

#### B.M.U. 投与群

阻血解除後24時間においては近位曲尿管に活性の低下がみられるがなお残存している (+) (Fig. 9)。

3日後においては拡張した尿細管が多くみられ、この拡張した部位ではいずれもその酵素活性は著明に低下している。5日後の実験群より活性の回復が近位曲尿管に認められるようになり、10日後ではほぼ正常活性迄回復する (Fig. 10)。その他の部位における本酵素活性の変動は著明ではない。また各群非阻血腎の活性は正常腎と同様である。

#### B.M.U. 非投与群

阻血解除後24時間群の近位曲尿管における本酵素活性は B.M.U. 投与群に比しやや低下しているがなお軽度の活性を認める (Fig. 11)。しかし3日より5日後の標本では尿細管の拡張または壊死を示すものが



第2表 家兔非阻血（正常）腎の各酵素分布

	糸球体	近位尿管	ヘンレー係蹄		遠位尿管	集合管
			下行脚	上行脚		
Acid Phosphatase	—	卅	±	+	+	+
Alkaline Phosphatase	—	卅	—	—	—	—
Succinic Dehydrogenase	—	卅	—	卅	卅	+

注：卅 強い活性    卍 比較的強い活性    + 弱い活性    — 活性無し

多くその活性はほとんど認めない。7日目の標本ではやや恢復傾向を示すものが1例に見られたが、他は壊死におち入り全く活性は認められなかった。10日目においても活性の恢復は1例に軽度見られた (Fig. 12)。以後の経過においても著明に活性の恢復を示すものは見なかった。非阻血腎での酵素活性は各群とも変化はみられず正常腎と同様であった。

#### 小 括

B.M.U. 投与群と非投与群とにおける阻血後の本酵素活性の変動は近位尿管細管に見られその各群におけ

る変動の差異は3日以後より著明となり非投与群においてはその活性の恢復の程度が低く、恢復傾向を示したものは僅かであった。これに反し B.M.U. 投与群では5日目よりすでに活性の回復傾向が見られ10日後においてはほぼ正常に戻る。しかし近位尿管細管以外の部位においては著明な変動は認めがたかった。

非阻血腎での活性の変動は無く正常腎と同様活性を示した。

以上 Acid. P の活性変化は第3表に要約する。

第3表 Acid Phosphatase の染色所見

	B. M. U. 投与群						B. M. U. 非投与群 (対照)					
	糸球体	近位尿管	ヘンレー係蹄 上行脚	下行脚	遠位尿管	集合管	糸球体	近位尿管	ヘンレー係蹄 上行脚	下行脚	遠位尿管	集合管
1 日	—	+	±	+	+	+	—	+	—	±	±	±
3 日	±	+	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
5 日	±	+	±	+	+	+	±	±	—	—	—	—
7 日	+	+	±	+	+	+	±	+	±	+	+	+
10 日	+	卍	±	+	+	+	±	+	±	+	+	+
2 週	+	卍	±	+	+	+	±	+	±	+	+	+
3 週	+	卍	±	+	+	+	±	+	±	+	+	+
1 カ月	+	卍	±	+	+	+	±	+	±	+	+	+

#### b. Alkaline Phosphatase

##### 正 常 動 物

近位尿管細管に強い活性 (卅) を認めるが、その他の部位にはほとんど活性を認めない<sup>18)</sup> (第2表)。

##### B.M.U. 投与群

阻血解除後24時間群ではややその活性の低下はあるがなお比較的強い活性 (卍) が近位尿管細管に認められる (Fig. 13)。3日後ではかなり拡張を示しその部位では著じるしく活性は低下を示す (+)。しかし5日および7日目の実験群においては酵素活性の回復が著明に認められる (卍) (Fig. 14)。10日後の実験群では酵素活性の強い恢復が見られ、3例中2例においてはほとんど正常の酵素活性を示し、他の1例においても著明に活性の恢復が見られたが正常のものよりややそ

の活性の低下がうかがわれた (Fig. 15)。2週間以後の各実験群においては全例正常活性を示した。

非阻血腎での活性の変動はいずれの群においても認めなかった。

##### B.M.U. 非投与群

阻血解除24時間後における近位尿管細管には一部拡張した部位が見られ、その部位において活性の低下が見られるが、なお B.M.U. 投与群とは著明な差異は認め難い (Fig. 16)。しかし3日目のものでは壊死および拡張を示し全例に著明な活性の低下を認め全く活性を認めないものも存在する。5日目のものでも同様で著明な低下がみられる (Fig. 17)。1週間および10日目のものにおいては漸く軽度活性の回復がみられる (+) が、その後の回復はあまり見られず壊死傾向を

示すものも見られる (Fig. 18).

非阻血腎の活性は各群共に変動なく正常腎と同様の活性を示した.

#### 小 括

B.M.U. 投与群および非投与群共に阻血解除後24時間群における本酵素活性の低下は共に軽度であるが, 3日後のものでは両者の間にすでに差異が認められる. すなわち B.M.U. 投与群では活性低下の進行が見られるが, なおその活性は残存し, 早くも5日~7日後より著明に回復を示す. これに反し非投与群においては阻血解除24時間を過ぎると急激に活性は低下し,

特に3日から5日目において著明であり, ほとんど活性を認めない. また B.M.U. 投与群では10日を過ぎると各群において, はほとんど正常時と同程度に迄, 活性の回復が見られる. これに対し非投与群においては7日から10日目にその活性はやや回復するが, その後の回復の進行はみられず, 中等度以上迄に回復したものは認められなかった.

非阻血腎の各群においてはその活性に変動はみられなかった.

以上 A1. P の活性変化は第4表に要約する.

第4表 Alkaline Phosphatase の染色所見

	B. M. U. 投与群						B. M. U. 非投与群 (対照)					
	糸球体	近位曲尿細管	ヘンレー係蹄 下行脚上行脚	遠位曲尿細管	集合管		糸球体	近位曲尿細管	ヘンレー係蹄 下行脚上行脚	遠位曲尿細管	集合管	
1 日	—	++	—	—	—		—	++	—	—	—	—
3 日	—	+	—	—	—		—	±	—	—	—	—
5 日	—	+	—	—	—		—	±	—	—	—	—
7 日	—	++	—	—	—		—	+	—	—	—	—
10 日	—	+++	—	—	—		—	+	—	—	—	—
2 週	—	+++	—	—	—		—	+	—	—	—	—
3 週	—	+++	—	—	—		—	++	—	—	—	—
1 カ月	—	+++	—	—	—		—	++	—	—	—	—

#### c. Succinic Dehydrogenase

##### 正 常 動 物

Henle 氏上行脚および遠位曲尿細管において活性が最も強く認められ (++), 近位曲尿細管がこれに次ぐ活性を示す (+). 集合管部では活性が最も弱い (+). 糸球体および Henle 氏下行脚では活性は認めない (—)<sup>10)</sup> (第2表).

##### B.M.U. 投与群

阻血解除24時間後では Henle 氏上行脚, 遠位曲尿細管に比較的強い活性を残存している (++) が, 近位曲尿細管での活性は低下が見られる (+) (Fig. 19). 3日から5日目のものではこれらの部位での活性はさらに低下する (+) (Fig. 20). これら各時期における近位曲尿細管では拡張や壊死がみられ活性の低下は Henle 氏上行脚や遠位曲尿細管より著明である. これが7日目のものでは各部位における本酵素活性は急速に回復傾向を示し10日以後においては全例正常の活性を示す (Fig. 21).

非阻血腎での活性は各群ともに変動はみられなかった.

##### B.M.U. 非投与群

阻血解除後24時間後のものにおいては Henle 氏上

行脚, 遠位曲尿細管に比較的強い活性がみられ (++) , その程度は B.M.U. 投与群とほとんど差異はみられなかったが近位曲尿細管では活性の低下が見られる (+) (Fig. 22). しかしながら3日から5日目のものでは B.M.U. 投与群に比し特に近位曲尿細管に拡張や壊死がみられ著明な活性の低下がみられる (Fig. 23). 7日から10日目のものでは壊死傾向が強く1例にやや活性の回復したものがみられるのみであった (Fig. 24). 他はほとんど活性の回復をみとめない.

また2週間から1カ月目のものでも同様に正常迄の活性の回復は認め得なかった. 拡張した尿細管や壊死におちいった部位では例外なく活性は低下していた.

非阻血腎の活性は各群において変動はみられなかった.

#### 小 括

B.M.U. 投与群および非投与群での腎における本酵素活性の差異は阻血24時間後のものにおいては著明でないが, 3日目のものにおいては両者共に低下が進行していたがその程度は非投与群に著しく, しかも B.M.U. 投与群では阻血後7日目のもので, すでに急速に活性の回復を認めるに反し B.M.U. 非投与群においては活性の低下は進行し, 7日以後の各群において

第5表 Succinic Dehydrogenase の染色所見

	B. M. U. 投与群						B. M. U. 非投与群 (対照)					
	糸球体	近位曲尿細管	ヘンレ係蹄 下行脚上行脚	遠位曲尿細管	集合管		糸球体	近位曲尿細管	ヘンレ係蹄 下行脚上行脚	遠位曲尿細管	集合管	
1 日	—	+	—	++	++	+	—	+	—	++	++	—
3 日	—	+	—	+	+	—	—	±	—	+	+	—
5 日	—	+	—	+	+	—	—	±	—	+	+	—
7 日	—	++	—	++	++	+	—	+	—	+	+	—
10 日	—	++	—	++	++	+	—	+	—	+	+	±
2 週	—	++	—	+++	+++	+	—	+	—	++	++	±
3 週	—	++	—	+++	+++	+	—	++	—	++	++	+
1 カ月	—	++	—	+++	+++	+	—	++	—	++	++	+

も活性の回復は捗どらず、2週以上経過したものにおいても完全な回復をみた例は無い。

非阻血腎の活性には変動はみられなかった。

以上 S. D. の変化を総括して第5表に示す

## 考 按

腎血流遮断腎の病理組織学的変化についての研究は古くより多くの人々によりなされている。Koletsky<sup>19)</sup> はダイコクネズミの1側腎を2時間阻血し、その Hematoxylin-Eosin 染色による変化を経時的に詳細に報告している。すなわち阻血解除後すでに6時間で壊死がみられ24時間後にはこれが著明となり、その変化は主として近位曲尿細管の終末部に見られる。すなわち近位尿細管壁の細胞の凝固壊死、細胞核の消失、管腔の好酸性壊死物質閉塞等が認められる。Henle 氏係蹄、遠位曲尿細管および集合管ではかかる著明な変化は認められない。一方組織の修復は4日目より始まり、2週間ではほぼ完了すると報じている。すなわち4日目では障碍された尿細管で新しい上皮細胞が出現し1週間後では管腔は空で扁平な上皮細胞で被われていると報じている。糸球体は阻血解除24時間ではほとんど変性は認められない。細胞浸潤は阻血解除後1日で局所的に見られ1週間後で著明となる。これは傷害部の尿細管の附近にみとめられると述べ阻血による腎障害は近位曲尿細管の変化が主であるとしている。

著者が行なった家兎における80分阻血腎の組織学的所見もその変化は主として近位曲尿細管にみられ一部間質組織にも見られたが、糸球体には著変を認めなかった。その変化像は主とし

て尿細管上皮の混濁腫張および硝子様変性でこれを経時的に B.M.U. 投与群と非投与群とを比較すると B.M.U. 投与群では尿細管の変性程度も軽微であり、かつその修復は早く、著明であることが明らかになった。

一方、阻血腎における組織化学的研究は Wachstein および Meisel<sup>20)</sup> がダイコクネズミを用い1時間から48時間までの腎血流遮断を行ない、その後直ちに腎を剔出し、その酵素活性の変化を観察しているが、S. D. は3～4時間阻血腎では近位曲尿細管において部分的に活性低下がみられるが24時間～48時間阻血腎でもなお活性の存在を認めている。

Acid. P ならびに Al. P については4時間阻血腎の近位曲尿細管の一部で活性低下がみられるが24時間から48時間阻血したものにおいてもなおかなりの活性が残存していると報告している。大島<sup>21)22)</sup> は一側腎の不完全乏血による高血圧の実験を行ない、その際不完全乏血腎における S.D., Al. P., Acid P. および ATP-ase を組織化学的に追求し乏血側の腎においてその活性の変化が起るのは当然であるが、他側非乏血腎においても変化が見られ、Al. P., ATP-ase に活性の低下があり、Acid. P および S. D. には変化は起らなかったと報じている。

一方阿曾<sup>23)</sup> の報告によると阻血腎の実験において対側腎の酵素活性の変化は認めなかったと報じている。著者も実験各群における対側非阻血腎の活性の変化を調べたが、著者の実験に関しては他側腎の酵素活性には変動はみられなかった。

著者は左側腎において80分の阻血を行ない Acid. P, Al. P および S. D. の3酵素の消長を80分阻血腎ならびに非阻血腎について経日的に観察したが Acid. P 活性は阻血後24時間群において、B.M.U. 投与群では非投与群に比し軽度ではあるが近位曲尿細管に活性低下が見られたが、他の部位においては活性低下は著明でなく、また活性回復は5日目実験群において既に認められ10日目実験群では略正常活性を呈することを観察し得た。これに反し非投与群では活性低下の回復は遅々として捗らず、しかも活性低下は Henle 氏上行脚、遠位曲尿細管等においても同様の傾向が見られた。同一実験家兎の非阻血腎における本酵素活性については正常家兎腎のそれと何んら差異が認められなかった。

Al. P 活性は阻血24時間群において B.M.U. 投与、非投与群共近位曲尿細管に本活性の低下がほぼ同程度に認められるが B.M.U. 投与10日目の実験群ではほぼ正常活性までの回復がみられるに反し、非投与群では10日目群で稍回復がみられるが、1カ月後のものでもそれ以上の著明な回復は認められなかった。

非阻血腎における本酵素活性は何れの群においても正常腎との間に差異がみとめられなかった。

S. D. 活性の消長はその活性が強く見られる Henle 氏上行脚、遠位曲尿細管で影響を受けるのは当然であるが、阻血後24時間群では B.M.U. 投与群、非投与群共、これらの部位で多少の活性低下を認めるに過ぎず、なお強い活性を維持しているが、近位曲尿細管では著明に低下をみとめる。非投与群ではその後活性の低下が進行し10日目のものでも活性の回復傾向は少なく、1カ月後のものでもなお著明な回復傾向は認められなかった。これに反し B.M.U. 投与群では5日目までは活性低下を示すが、10日目のもので、既に略正常活性を示すに至った。

非阻血腎における活性の変動は何れの群においても認められなかった。

阿曾<sup>23)</sup>は阻血腎における Nonspecific esterase, S. D., T.P.N.-diaphorase および leucine aminopeptidase の酵素活性の変動につい

てしらべ、阻血腎において拡張した尿細管がみられるが一般にこれら拡張した尿細管には酵素反応は無く、これは壊死傾向を示すものと考えられるが、反対に同じ拡張した尿細管においてもほぼ正常に近い酵素反応を示すものがあり、前者は上述の通り壊死へ移行しつつあるもので後者は壊死または機能の低下した尿細管を代償するために肥大を起しているものであると説明している。

著者の行なった実験では一般に拡張した尿細管ではその酵素活性は例外なく低下しておりまた、全く活性の認めないものも存在した。しかしながら残存せる正常と考えられる尿細管には強い活性を認めた。B.M.U. 投与群の阻血解除後3日から5日目のものでは尿細管で拡張または壊死傾向を示すところもあるが、拡張したものでは一応その酵素活性は低下しているが、なお活性を呈する部も多くみられた。

一方 B.M.U. 非投与群においては拡張した尿細管で、その活性は著明に低下し、部位によっては正常の形態的構造を全く失っているのがみとめられた。しかし何れの場合においても阿曾の報告のごとく拡張せる尿細管で正常な酵素活性を示すものは認めなかった。

著者は石川<sup>12)</sup>・杉村<sup>14)</sup>等の外科的単腎家兎において80分以上の腎血流遮断がほとんど全例短時日に死亡する報告を参考として家兎左側腎のみ80分阻血、B.M.U. 投与群および非投与群について経日的に組織学的ならびに組織化学的所見の変動を観察、B.M.U. 投与の影響を追求したがこれら実験群における修復に対する態度の差異より B.M.U. 投与が腎阻血に対し優れた効果のあることを証明し得る1つの所見を得たものと考ええる。

## II 臨 床 編

実験編で述べたような根拠に基づき臨床的応用の確信を得、10例の腎結石患者の腎保存手術に際し U. D. を使用し臨床的観察を行なった。

### 1) 使用 U. D. ならびに U. D. 投与法

第6表に示すごとく腎部分切除術を4例に、腎切手術を6例に施行した。手術は全て閉鎖循環式全身麻酔下で腰部斜切開にて腹膜外的に後腹膜腔に達した後、

第6表 使用ウレタンおよび阻血時間

症 例	手 術 名	麻 酔	使 用 ウ レ タ ン		阻血時間 (分)
1	左 腎 切 石 術	全 身 麻 酔	O. U.	0.02g/kg	30
2	左 腎 切 石 術	〃	T. U. 95	0.05g/kg	28
3	左 腎 切 石 術	〃	I. U.	0.04g/kg	26
4	左 腎 切 石 術 左 腎 部 分 切 除 術	〃	C. U.	0.05g/kg	65
5	右 腎 部 分 切 除 術	〃	O. U.	0.02g/kg	85
6	左 腎 切 石 術	〃	T. U. 95	0.05g/kg	30
7	右 腎 切 石 術	〃	B. M. U.	0.05g/kg	40
8	左 腎 部 分 切 除 術	〃	B. M. U.	0.05g/kg	35
9	左 腎 部 分 切 除 術	〃	B. M. U.	0.05g/kg	42
10	右 腎 切 石 術	〃	B. M. U.	0.05g/kg	35

O. U. = Octyl urethane

T. U. 95 = N-carb(n)decyloxy-glycine

I. U. = Isoamyl urethane

C. U. = Cinnamyl urethane

B. M. U. = Butyl morpholine urethane

腹膜に小切開を加え U. D. を腹腔内に投与した。その投与量は鎌倉等の成績(第7表)を参考<sup>33)</sup>にし、体重当りの量を算出し、投与後腎血流遮断する迄の時間は原則として辻井等<sup>24)</sup>の時間的臓器的 U. D. 分布量を参考にした。すなわち投与後15分に腎血流を遮断した。阻血時間は第6表に示すごとく30分を越えるものは6例、最長は第5例の85分であった。

使用せる U. D. の種類は第6表の通りで武田薬品工業株式会社およびエーザイ株式会社で合成されたものである。

## 2) 臨 床 例

患者は年令29才より67才迄の男子6例、女子4例である。患側は左5例、右2例、両側3例である(第8表)。

### 術前腎機能検査成績：

#### 血液化学所見

第8表に見るごとく urea N 値で 20mg/dl を越える者はすなわち第1例、第2例、第3例、第9例、第10例の5例で正常範囲内のものは5例であった。

#### 青排泄試験

両側共正常範囲内と考えられるものは僅かに2例で第1例、第2例、第9例は他側の青排泄を全く欠き、第3例、第7例は他側で青排泄初発時間の著明な遅延と深青色着色欠除を認められた。第5例、第8例の2例は多少の遅延を見るに過ぎなかった。

#### P.S.P. 検査(2時間値)

60%以上6例、50%以上3例、45%が1例でそれ以下の症例はない。

#### I.V.P. 像

半数に他側の造影欠除あるいは遅延ならびに不鮮明化が見られた。すなわち第1例、第2例は腎盂造影を

全く欠き、第3、第7、第9例では著明な造影時間の延長と水腎像が見られた。

## 3) 術 後 経 過

第9表に示すごとくで術後手術創の重篤な感染および手術創の哆開は1例もなく一例に20日間にわたり尿瘻を認められたがこれも自然に閉塞した。術後肉眼的血尿の持続日数は5日～16日、平均8.1日で後出血らしいものは2例すなわち第3例および第10例において認められたが、いずれも軽度で1日～2日で消失した。術後嘔気嘔吐が5例において認められたが、その程度はいずれも軽度であり数日で自然消退した。また術後の発熱は一過性であった。これら術後症状は本剤の影響に依るものとは考えられない。






#### 術後入院日数



第9表に示すごとく21日～63日平均35.4日、第2例の死亡を除けば全て治癒退院した。

#### 術後腎機能検査所見







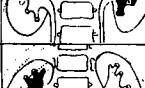













第10表に示すとおりその検査は術後9日以後に行なっているが、第7例、第8例、第10例に一過性に尿量のわずかな減少を見ただけで尿量、尿比重は全例において異常無く、また P.S.P. は術前と比較して改善されたもの5例、不変2例、低下3例であったが低下した症例においてもさほど問題にする程のものはなかった。urea-N は術後数日は全例に軽度の上昇を認め、特に非侵襲腎の機能低下の認められた症例においては比較的著明に見られたが、なんら特別の措置を講ずることなく、経過と共に漸次低下した。第1、2、3、9および10の各5例のごときは退院迄に術前の値より好転している。術前より僅かに上昇したもの2例に過ぎなかった。

第7表 Effects of urethane increasing hypoxic tolerance of rats

Derivatives		Chemical structure	Effective doses g/kg BW (calculated mole concn)		Relative effect of U derivatives
Alkylester	ethyl-urethane	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.5	$(5.62 \times 10^{-3})$	1
	propyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_3\text{H}_7$	0.2	$(1.94 \text{ " })$	3
	butyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_4\text{H}_9$	0.1	$(8.55 \times 10^{-4})$	7
	amyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_5\text{H}_{11}$	0.035	$(2.67 \text{ " })$	21
	isoamyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	"	$( \text{ " } )$	"
	hexyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_{13}$	0.020	$(1.38 \text{ " })$	41
	isohexyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	"	$( \text{ " } )$	"
	heptyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_7\text{H}_{15}$	0.015	$(9.43 \times 10^{-5})$	60
	octyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_8\text{H}_{17}$	0.012	$(6.94 \text{ " })$	81
	isooctyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	"	$( \text{ " } )$	"
	nonyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_9\text{H}_{19}$	"	$(6.42 \text{ " })$	88
	decyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_{10}\text{H}_{21}$	0.0125	$(6.22 \text{ " })$	90
	dodecyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_{12}\text{H}_{25}$	0.014	$(6.11 \text{ " })$	92
	2-methyl-2-propyl- 1,3-propanediol di- carbamate	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_2 \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{smallmatrix} \end{smallmatrix}$	0.08	$(3.67 \times 10^{-4})$	15
Other ester	tetrahydrofurfuryl- urethane	 $\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$	0.80	$(5.52 \times 10^{-3})$	1
	phenyl- "	$\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	0.25	$(1.82 \text{ " })$	3
	4-methylcyclo- hexyl- "	$\text{CH}_3 \text{---} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_{10} \end{smallmatrix} \text{---} \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$	0.06	$(3.82 \times 10^{-4})$	15
	1-ethinylcyclo- hexyl- "	 $\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$	0.05	$(2.99 \text{ " })$	19
	borneol- "	 $\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$	0.05	$(2.55 \text{ " })$	22
	2,3-dihydroxycamphane mono- "	 $\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$	0.05	$(2.35 \text{ " })$	24
	cinnamyl "	$\text{NH}_2 \text{CO} \cdot \text{OCH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{C}_6\text{H}_5$	0.04	$(2.26 \text{ " })$	25
N-urethane	N-methyl-urethane	$\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.29	$(2.8 \times 10^{-3})$	2
	N-ethyl "	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.16	$(1.37 \text{ " })$	4
	N-butyl- "	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.055	$(3.79 \times 10^{-4})$	15
	N-amyl- "	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.035	$(2.20 \text{ " })$	26
	N-isoamyl- "	$\text{CH}_3 \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	"	$( \text{ " } )$	"
	N-phenyl- "	 $\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.056	$(3.39 \text{ " })$	17
	N-acetyl- "	$\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$			no effect

N,N-urethane	N,N-diethylurethane	$\text{C}_2\text{H}_5 \searrow \text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{C}_2\text{H}_5 \nearrow$	0.15	$(1.03 \times 10^{-3})$	5
	N,N-diisopropyl- //	$(\text{CH}_3)_2\text{CH} \searrow \text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \nearrow$	0.12	$(6.94 \times 10^{-4})$	8
	N,N-dicyclohexyl- //	 $\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.23	$(9.10 \quad // \quad )$	6
	Piperazine-N,N-dicarboxylic acid diethyl ester	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \langle \text{piperazine ring} \rangle \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	0.98	$(4.26 \times 10^{-3})$	1
	N-(β-hydroxy ethyl) propyl carbamate	$\text{CO} \begin{cases} \nearrow \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \searrow \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{cases}$	0.83	$(5.64 \quad // \quad )$	1
	N-carbethoxymorpholine	 $\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$	0.18	$(1.16 \quad // \quad )$	5

第8表 術 前 検 査 成 績

症 例	年 令	性	病 名	検 査 成 績			X 線 所 見	
				P.S.P. % 2 時 間 値	青 排 泄 初 → 濃	Urea N mg/dl	単 純	I. V. P.
1	46	♂	左腎珊瑚状結石 右尿管切石術後	45	R — — L 4'25" 6'00"	27.6		
2	52	♀	左 腎 結 石	55	R — — L 4'50" 8'20"	35		
3	35	♂	左腎珊瑚状結石	55	R 11'00" — L 4'10" 7'10"	30		
4	53	♂	左腎多発性結石 膀胱・結石	60	R 3'50" 6'30" L 8'30" —	20		
5	29	♂	両側腎結石	70	R 6'00" 7'30" L 5'40" 7'50"	20		
6	67	♀	左 腎 結 石	65	R 4'40" 5'00" L 5'20" —	15		
7	49	♀	右腎珊瑚状結石	60	R 4'40" 7'25" L 14'00" —	10		
8	59	♂	左 腎 結 石	55	R 4'50" 6'30" L 10'00" —	15		
9	61	♂	左 腎 結 石 右腎部分切除後	60	R — — L 5'00" 8'10"	22		
10	46	♀	右腎珊瑚状結石	65	R 3'50" 7'20" L 4'50" 5'20"	22		

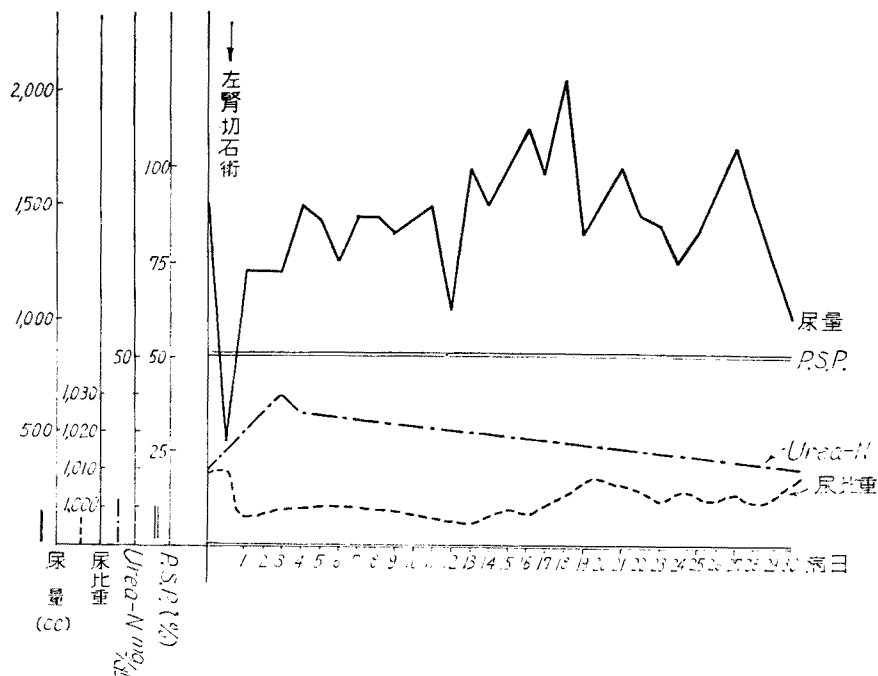
第9表 術 後 経 過

症 例	術 後 経 過			副 作 用	術後入院日数	予 後	
	創 出 血	後 出 血	創 哆 開				
1	—	—	—	な し	32	治	癒
2	—	—	—	嘔気, 嘔吐, 食欲不振	24	死	亡
3	—	+	—	一 過 性 嘔 気	63	治	癒
4	—	—	—	な し	35	治	癒
5	—	—	—	嘔 気	34	治	癒
6	—	—	—	嘔 気	37	治	癒
7	—	—	—	な し	29	治	癒
8	—	—	—	嘔 気	30	治	癒
9	—	—	—	な し	21	治	癒
10	—	+	—	な し	49	治	癒

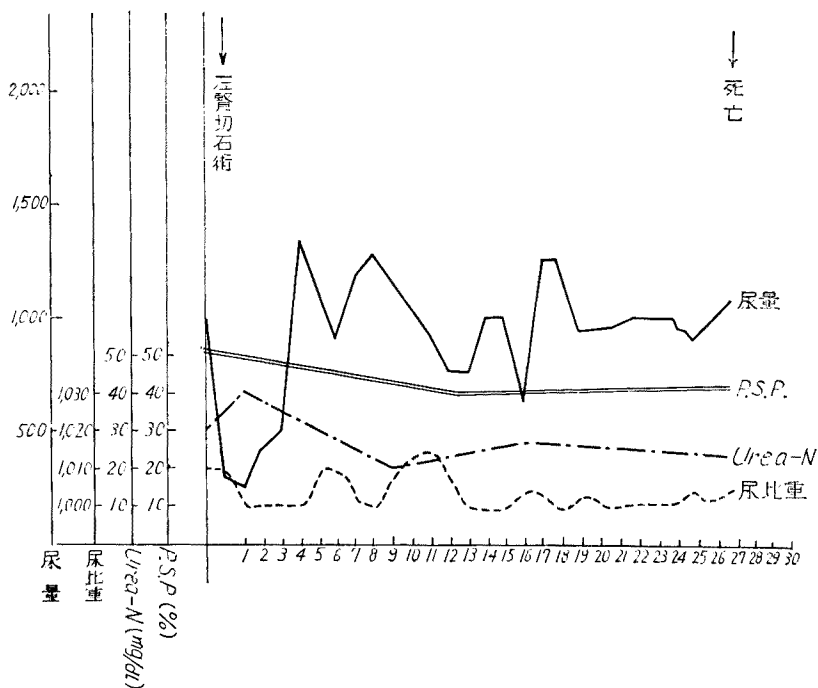
第10表 術 後 検 査 所 見

症例	術後日数	尿 量 (1000cc)	尿 比 重	P. S. P. 2 時間%	青 排 泄		Urea N mg/dl.	I. V. P.	
					初	濃		術 前	術 後
1	1	12	1012	55	右 —	—	37.2	不 良	良
	2	12	1015				48.8		
	4	15	1016				37.2		
	10	15.5	1012				35.2		
	30	10	1016		左 4', 15"	6', 20"	16.0		
2	1	2	1012	50			40.0	やや良	
	4	10	1012				18.0		
	9	12	1014				26.0		
	24	10	1013						
3	2	11	1014	35	右 7', 15"	10', 22"	46.5	不 良	やや良
	11	10	1015				25.0		
	22	13	1015	65	左 3', 35"	7', 30"	10.0		
	62	15	1018				10.0		
4	2	20	1010	65	右 4', 45"	8', 15"	32.0	不 良	不 良
	8	10	1022				25.0		
	34	10	1016		左 5', 00"	—	22.0		
5	3	11	1012	60	右 12', 00"	—	34.4	不 良	良
	6	15	1012		左 4', 10"	6', 10"	24.6		
	12	15	1016		右 5', 30"	—	25.4		
	33	12	1020		左 3', 30"	7', 20"			
6	4	11	1022	65	右 4', 30"	5', 30"	20.0	やや良	不 良
	7	10	1024				15.0		
	14	19	1018		左 4', 50"	—			
	36	15	1010						
7	1	10	1020	65	右 4', 50"	7', 00"		不 良	やや良
	5	7	1022				17.0		
	10	11	1016		左 4', 40"	—	10.0		
	26	14	1014						
8	1	8	1018	60	右 4', 40"	10', 00"	22.0	不 良	良
	5	10	1018				10.0		
	10	20	1020		左 6', 30"	—			
	25	10	1014						
9	1	12	1020	60	右 8', 30"	—	27.0	やや良	良
	5	15	1016				22.0		
	10	12	1014		左 3', 40"	6', 00"	20.0		
	21	14	1012						
10	1	8	1026	55	右 8', 30"	—	25.0	不 良	不 良
	5	7	1020				22.0		
	10	14	1016		左 3', 30"	4', 15"	20.0		
	30	13	1012						





第11表 術後検査経過 (症例1)



第12表 術後検査経過 (症例2)

#### 青排泄試験

侵襲腎の術前術後の青排泄検査で腎機能の術前より改善せられたと考えられるものは、第3, 4, 7, 8, 9の各5例で不変は第1, 6例の2例, 低下は第5, 10の2例であるが改善を見た症例は最短26分, 最高65分も阻血したものであり, 不変例は阻血時間, いずれも30分の症例で低下例の1例は85分の長きにわたって阻血を行なったものである。第2例については残念ながら後述のごとく死亡したので検査することを得なかった。

#### I. V. P. 像

患側腎の I. V. P. 像で術前排泄不良あるいは腎盂腎杯の形態不良のもので術後改善された症例は第10表のごとく10例中4例, 術前よりやや改善されたもの2例, 不変2例, 悪化しているもの1例である。この内手術に踏切るに一応躊躇を感じ U. D. 投与でその目的を果し得た症例の中, 第1例, 第2例, 第9例の I. V. P. 像はそれぞれ Fig. 26, Fig. 29 および Fig. 31 のごとくである。第1例は右側尿管結石および左腎結石 (Fig. 25) でまず右尿管結石を尿管切石術を行ない, 右腎の機能回復を期待したが, 5ヵ月後に諸腎機能検査にて全くその回復が認められず, I. V. P. 像においても Fig. 26 に示すごとく, urea-N も 27.6mg/dl であった。阻血時間は30分であったが第11表に示すごとく術後経過は良好で侵襲腎の術後2ヵ月後の I. V. P. 像は Fig. 27 のごとく5分後で造影剤の排泄は良好であった。第2例はそのレ線像は Fig. 28, 29 に示すごとくで右側は I. V. P. で全く造影が(一)で結石腎での造影も15分でやや不良である。術後不幸にして死亡したので術後の I. V. P. 像は得られなかった。第9例は両腎結石のために1年前 U. D. 非投与下で右腎部分切除術を受け, その後, 右腎機能の低下があり Fig. 30 は初診時の単純レ線像, Fig. 31 は同じく15分の I. V. P. 像である。Fig. 32 は術後20日目の I. V. P. 像で, 侵襲腎において, 注射後5分で排泄良好であった。第1, 第9例の術後 I. V. P. 像では術前の I. V. P. に優るとも劣らぬ排泄像が見られる。

#### 4) 死亡症例

52才女：左腎結石例 (Fig. 28) で, 術前検査成績は第8表の通りで青排泄は右側15分で陰性, I. V. P. 像15分にも右は排泄は見られず, 明らかに非侵襲腎の機能はほとんど欠除している (Fig. 29)。投与 U. D. は T. U. 95. 50mg/kg を使用, 阻血時間は28分。術後経過は第12表に示すごとく術後1日目の尿量が 200cc, urea-N も 40mg/dl と高値を示した。がその後尿量

の増加, urea-N の低下を見, 尿比重も正常範囲を維持するようになり, P. S. P. もほぼ術前に回復したが, 術後22日目突然に死亡した。死因は内科的診断に依れば, 心臓障害とせられた。術後腎機能は良く保存せられ, 順調に経過してただけに誠に残念であった。その術後経過は第12表に示す。

#### 小 括

術前腎機能検査で urea-N 値より腎機能低下が見られたもの5例, 特に術後負担のかかる非侵襲腎に青排泄欠除あるいは初発時間延長および濃青欠除を示した5例を含めた腎結石患者10例に腎保存手術を行なった。手術時の腎阻血時間は最短26分, 最長85分で, 30分以上阻血を行なったものは8例であった。術後 urea-N 値の改善を見たもの5例, 正常範囲を維持したもの3例で術前に比しわずかに上昇したものは2例に過ぎなかった。P. S. P. 値改善5例, 不変2例, やや低下3例で, また侵襲側での青排泄試験で術前に比し, 術後改善せられたもの3例で, これらの症例は最短26分以上, 最長65分もの阻血を行なったにも拘わらず改善せられたものである。また不変は2例で低下は2例でこの内1例は85分の長きにわたり阻血したにもかかわらず術前初発6分のものが術後33日目には5分30秒となったが, 濃青を認める迄には至らなかった。しかし, 漸次改善の傾向が認められた。患側 I. V. P. 像の術後改善を見たものは5例, やや良1例, 不変2例, 悪化1例で本例は阻血85分行なったものである。1例は不幸死亡したが, 前述のごとき経過からその死因は腎機能不全に依るものとは考えられず, 従って以上10例の腎保存手術に U. D. 使用はいずれも満足すべき結果を得たものと考えられる。

#### 考 按

泌尿器科的手術の進歩に伴ない種々の腎疾患に腎保存的手術療法が行なわれる機会が増加しつつあるが, この際, 腎に加えられる手術的侵襲に依る腎の障害は勿論, 手術中の腎血流遮断に依る腎機能障害すなわち Ischemic Hypoxia に依る障害も充分考慮しなければならない。特に非侵襲腎の機能不全, あるいは機能的単腎者を対象にする場合, もし阻血に依り, 侵襲腎に非可逆的变化が起る時は当然憂慮すべき状態に陥るので, その対策には十分な配慮を必要とする。腎の阻血の限界に対する研究は, 多くの学者により種々な動物について行なわれ, 動物の種類によって異なることが明らかにされてい

る。すなわち正常体温下において長期生存可能で安全な阻血時間は犬で<sup>30)</sup> 2時間以内、ダイコクネズミ、羊<sup>25)</sup>では1時間以内といわれている。Badenoch<sup>26)</sup>は家兎の両側腎阻血において60分阻血で20%, 90分で、60%, 120分で100%の死亡率を示し安全な阻血時間は50分以内であろうと述べている。一方ヒトにおいては腎阻血の安全限界は一般に30分以内<sup>34) 35)</sup>といわれている。

阻血による Ischemic Hypoxia に対する耐性増強手段については諸家に依り種々考案せられている。Moyer<sup>27)</sup>は犬を低体温下(直腸温 26.7°C)で両側腎の阻血2~3時間を行ない、術後の腎機能検査において、阻血による腎機能障害を著明に軽減し正常体温下の阻血可能時間を2倍以上延長出来ると述べている。Stuber<sup>28)</sup>は外科的単腎犬に腎局所冷却法を適用腎内温度を10°~25°Cに下げ6時間阻血を行ないその阻血耐性増強作用のあることを認めている。Mitchell<sup>25)</sup>も仔羊を用い一側腎2時間阻血後、他側腎を剔除した処、7日以内に全例死亡したが、腎局所冷却法を適用し腎内温度を10°~20°Cにした場合、良好な結果を得たと報告している。石川、杉村<sup>14)</sup>も家兎で局所冷却法を(腎内温度 23°~30°C)を適用しその有効なことを報告している。以上局所冷却下において阻血耐性の増強効果のある事実が明らかにされ、本法の臨床的応用は Semb, Goodwin, Kerr, Anthne & Carruthers<sup>9)</sup>, Stewart<sup>7)</sup>, および 前川<sup>4) 5)</sup>等により既に試みられており Stewart<sup>7)</sup>は41例の腎保存手術に局所冷却法を応用し、両側腎部分切除やまた単腎者においても優れた効果を得たことを報告している。また前川等は、39例<sup>5)</sup>の症例に腎保存手術を行ない腎茎血管の血流遮断直後より氷嚢にて露出せる腎を冷却し、15分後に腎髓質部の温度を 20°C に下降せしめ、阻血による術後の腎不全を防止し得たと報告している。しかし、著者等の施行したごとく、かつ非侵襲腎に機能不全の見られるものに、長時間にわたっての阻血臨床報告例には残念ながら接しておらない。また人体での低体温下腎保存的手術は、Moyer et al.<sup>2)</sup>の報告があるが本法は心

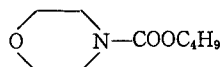
臓および脳に対する影響もあり、また腎機能に関しても Moyer<sup>27)</sup>等は、低体温による血圧下降は尿量減少、P.S.P. 排泄値の低下を惹起すると報告している。百瀬<sup>29)</sup>、中山<sup>3)</sup>等の犬における実験によれば、体温下降に伴ない腎血流の減少のため、尿量も減少し 22~24°C で無尿を起すことを報告している。

また局所冷却の臨床的応用においても種々の問題を伴なうことも否めない。すなわち阻血時間を延長することなく必要十分な温度にまで、腎自体の温度を低下すること、あるいは手術操作に制約を受けないために腎を如何に冷却すべきであるか、等の問題が残されている。また Mitchell<sup>25)</sup>は局所冷却においては腎周囲組織に脂肪壊死と線維化を認め創傷治癒遅延の危険性を報じており、また前川<sup>4)</sup>も術後の発熱が一週間にわたり持続すると述べている。以上の他前川<sup>10)</sup>等は腎茎部への自律神経遮断剤(Pendiomide)の注射、あるいは腎茎部神経の剥離を行ない、太田<sup>30)</sup>は間歇的腎血流遮断法を、また後藤<sup>31)</sup>は術後 Mannitol の連続投与等を行なって、その成績を報告している。

著者は腎血流遮断前に U. D. を腹腔内に投与するというごく簡単な操作だけで術後に惹起されるであろう腎の器質的变化ならびに機能的障害を可及的防止し、従来腎阻血時間の限界とせられている30分を越える阻血時間の延長の可能なことを、臨床的応用において実証し満足すべき成績を挙げ得、本法が他の方法に比し優るとも劣らぬものであると証明し得た。

鎌倉等<sup>33)</sup>によると E. U. はカルバミン酸(H<sub>2</sub>N-COOH)の ethylester であるがHと置換される Alkyl(R) 基の炭素数が増すにつれて酸素不足耐性増強作用は増大し炭素数が9(Nonyl urethane)附近において極大を示し、その相対抗アノキシア作用は E. U. の90倍であると報告している(第7表)。しかしながら、これら U. D. を<sup>32)</sup>臨床的に使用するに当っては抗アノキシア作用の多寡にのみ拘泥することなくその毒性の大小ならびに使用法の簡便さということも考慮に入れなければならない。Morpholine 置換体は H. T 増強作用そのものは、E. U. の

第13表 Carboxy morpholine 誘導体



N-Carb(n)butoxy morpholine の  
一般薬理試験

		R=CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
致死量		200mg/kg (マウス i.p.)
中毒症状		sedation, ataxia i.p.
マウス運動量		(-) 50mg/kg i.p.
抗痙攣マウス		(-) 100mg/kg i.p.
解熱または体温降下		(+)ウサギ 50mg/kg i.p.
向 平 滑 筋	抗アドレナリン (ラット輸精管)	(+)
	抗バリウム (マウス腸管)	(-)
	抗コリン (マウス腸管)	(-)
	抗ヒスタミン (モルモット腸管)	(-)
		いずれも濃度 1×10 <sup>-5</sup> g/cc
抗細菌		(+)
抗真菌		(-)

5倍しかないが、全く毒性の伴なわぬものである。本実験に使用せる N-Carb(n) butoxy morpholine すなわち  $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}-\text{COOC}_4\text{H}_9 \end{array}$  の一般薬理試験を示すと第13表の通りである。しかも製剤は液状を呈し本目的を達するための使用容量は 2~3cc で事足りるので、他の U. D. を使用するよりも臨床的には B.M.U. を使用するのが適当と思われる。

以上動物実験の結果 U. D. 投与により H. T. 増強作用のある事実を組織学的および、組織化学的に証明し、かつ臨床的にこれを応用し優れた効果を認めたので此処に報告する次第である。

## 結 語

1 家兎において腎血流遮断(80分)実験で、組織学的および、組織化学的变化を経日的に観察し、B.M.U. 投与群と非投与群との間に著明な差異のあることを認めた。

2 阻血に依る主な変化は何れの場合においても近位尿管細管上皮において認められるが、B.M.U. 投与群における組織化学的所見では阻

血後5日目より各酵素活性の回復が見られ10日—2週間において、ほぼ正常に戻る。

3 B.M.U. 非投与群においては7日目頃より回復し始めるが、B.M.U. 投与群に比しその程度が低く、かつ完全な回復状態を示したものはなく、中には全く回復の認められないものも存在した。

4 以上の腎阻血に依る酵素活性の推移を B.M.U. 投与群ならびに非投与群において比較観察した。

5 臨床的に10例の腎結石患者の腎保存手術に際し U. D. 腹腔内投与を行ない、U. D. を投与することに依り、長時間の阻血においても腎機能低下を防止し得、かつ従来手術をためらわざるを得ない症例においても安全に手術を施行し得ることを臨床的に確め得た。

(擧筆するに当り御懇切なる御指導、御校閲を賜った恩師石川教授に深甚の謝意を捧げ、本研究に御援助を賜った第一生理学教室鎌倉教授、第一病理学教室北村旦教授、伊東助教授、当泌尿器科教室林助教授に感謝の意を表します )

## 参 考 文 献

- 1) 百瀬俊郎・他：皮膚と泌尿，23：127, 1961.
- 2) Moyer, J. H., Heider, C. Morris, G. C. and Handley, C.: Ann. Surg., 146: 152, 1957.
- 3) 中山 宏：皮膚と泌尿，24：529, 1962.
- 4) 前川正信・他：日泌尿会誌，53：460, 1962.
- 5) 前川正信・他：日泌尿会誌，55：321, 1964.
- 6) Van Slyke, D. D., Phillips, R. A., Hamilton, P. B., Archibald, R. M., Dole, V. P. and Emerson, K.: Trans. Ass. Amer. Phycns., 58: 119, 1944.
- 7) Stewart, H.: Brit. J. Urol., 32: 392, 1960.
- 8) Kerr, W. K., Anthone, S., Anthone, R., and Carruthers, N. C.: J. Urol., 81: 509, 1959.
- 9) Mitchell, R. M.: Brit. J. Surg., 46: 593, 1959.
- 10) 前川正信：日泌尿会誌，50：787, 1959.
- 11) 鎌倉勝夫・他：奈医誌，2：233, 1951.
- 12) 石川昌義：日泌尿会誌，51：688, 1960.
- 13) M. Ishikawa, K. Sugimura and M. Iida Urol. Int., 12: 228, 1961.

- 14) 杉村克治：泌尿紀要，**6**：1146，1960.
- 15) Seligman, A. M. and Manheimer, L. H. : J. Nat. Canc. Inst., **9** : 427, 1949.
- 16) Manheimer, L. H. and Seligman, A. M.: J. Nat. Canc. Inst., **9** : 181, 1948.
- 17) Nachlas, M. M., Tsou, K. C., de Souza, E., Cheng, C. S. and Seligman, A. M.: J. Histochem. Cytochem., **5** : 420, 1957.
- 18) Wachstein, M.: J. Histochem. Cytochem., **3** : 246, 1955.
- 19) Koletsky, S. : A. M. A. Arch. Path. **59** : 592, 1954.
- 20) Wachstein, M. & Meisel, E.: J. Histochem. Cytochem., **5** : 204, 1957.
- 21) 大島研三：日本医事新報，**2007**：3，1962.
- 22) 大島研三・他：日本腎臓学会誌，**3**：101, 1961.
- 23) 阿曾佳郎：日泌尿会誌，**54**：243, 1963.
- 24) 辻井 主・他：奈医誌，**8**：171, 1957.
- 25) Mitchell, R. M. : Brit. J. Surg., **46** : 593, 1959.
- 26) Badenoch, A. W. et al. : J. Path. & Bact. **59** : 79, 1947.
- 27) Moyer, J. H., Morris. G. and De Bakey, M. E.: Ann. Surg., **145** : 26, 1957.
- 28) Stuber, P. T., Koracs, S., Koletsky, S. and Persky, L.: J. Urol., **79** : 793, 1958.
- 29) 百瀬俊郎・他：日本腎臓学会誌，**5**：119, 1963.
- 30) 太田康弘：皮膚と泌尿，**26**：970, 1964.
- 31) 後藤宏一郎：皮膚と泌尿，**26**：985, 1964.
- 32) 南 公俊：日本薬理誌，**54**：1057, 1958.
- 33) 鎌倉勝夫・他：奈医誌，**11**：25, 1960.
- 34) Semb, C.: Ann. roy. Coll. Surg. Engl., **19** : 137, 1956.
- 35) Smith, H. W.: The Kidney. Structure and Function in Health and disease. Oxford. Univ. Press, New York, 1951.
- 36) Abeshouse, B. S., and Lerman, S.: Int. Abstr. Surg., **91** : 209, 1950.
- 37) Klotz, P.: J. Urol., **84** : 521, 1960.
- 38) Williams, R. E.: Brit. J. Urol., **35** : 416, 1963.
- 39) Spiridon Papathanassiadis, and J. Swinney,: Brit. J. Urol., **38** : 403, 1966.
- 40) 岡本耕造・他：顕微鏡の組織化学，医学書院，1965.

(1967年8月3日 特別掲載受付)

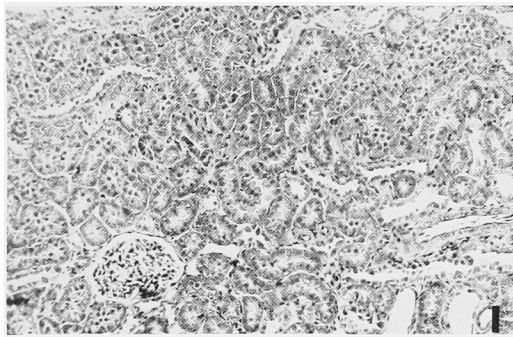


Fig. 1 B.M.U. 投与群 24時間後  
H. E. (×100)

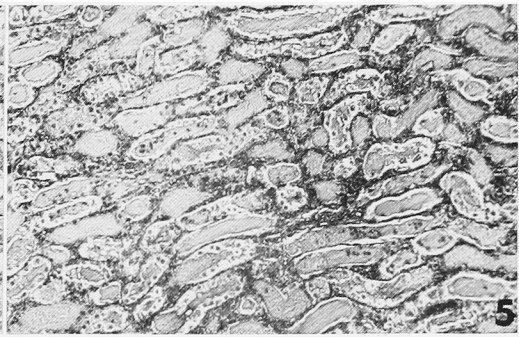


Fig. 5 B.M.U. 非投与群 24時間後  
H. E. (×100)

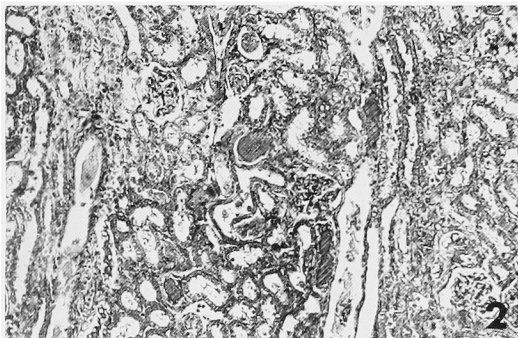


Fig. 2 B.M.U. 投与群 5日後  
H. E. (×100)

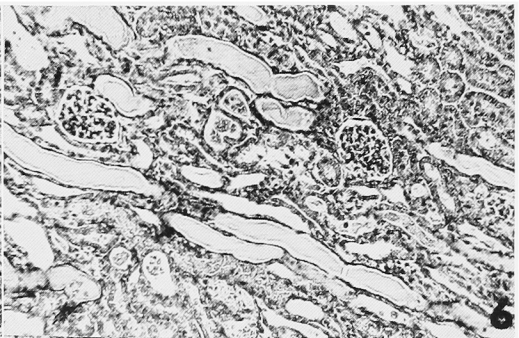


Fig. 6 B.M.U. 非投与群 3日後  
H. E. (×100)

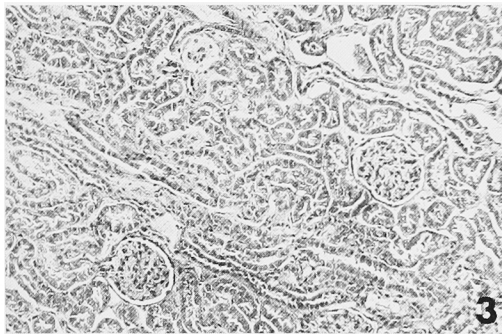


Fig. 3 B.M.U. 投与群 7日後  
H. E. (×100)

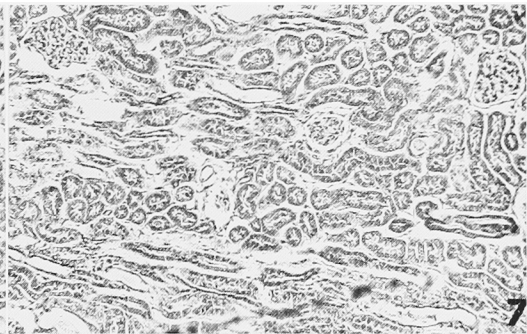


Fig. 7 B.M.U. 非投与群 7日後  
H. E. (×100)

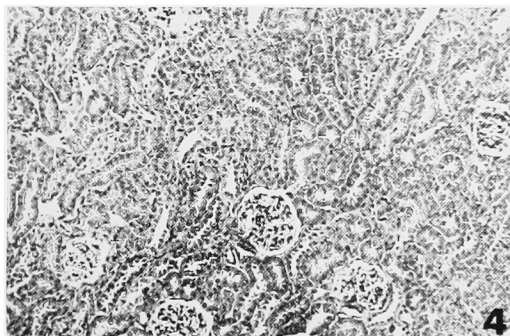


Fig. 4 B.M.U. 投与群 10日後  
H. E. (×100)

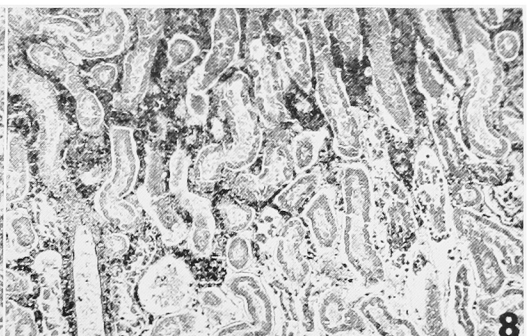


Fig. 8 B.M.U. 非投与群 10日後  
H. E. (×100)

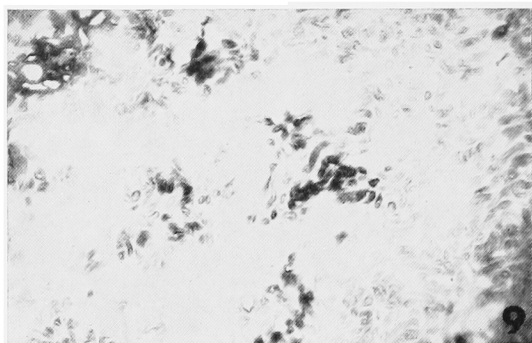


Fig. 9 B.M.U. 投与群 24時間後  
Acid. P. ( $\times 40$ )

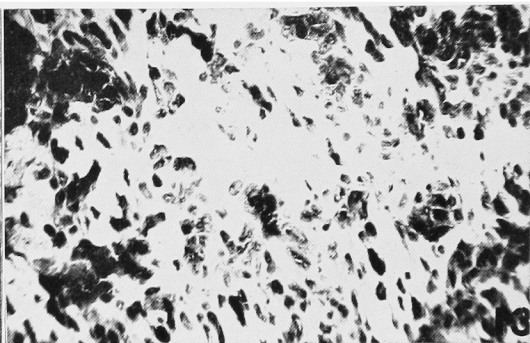


Fig. 13 B.M.U. 投与群 24時間後  
Al. P. ( $\times 40$ )

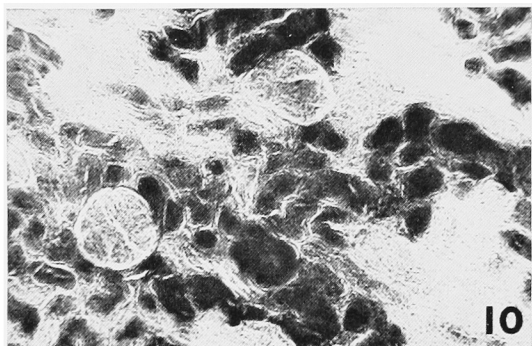


Fig. 10 B.M.U. 投与群 10日後  
Acid. P. ( $\times 100$ )

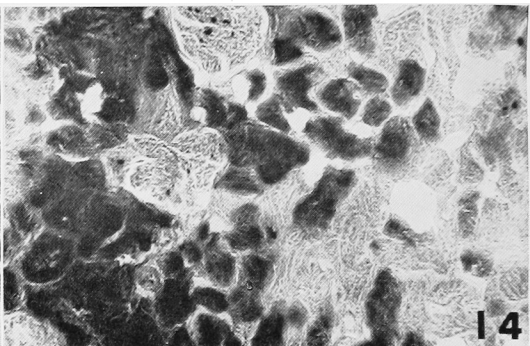


Fig. 14 B.M.U. 投与群 7日後  
Al. P. ( $\times 100$ )

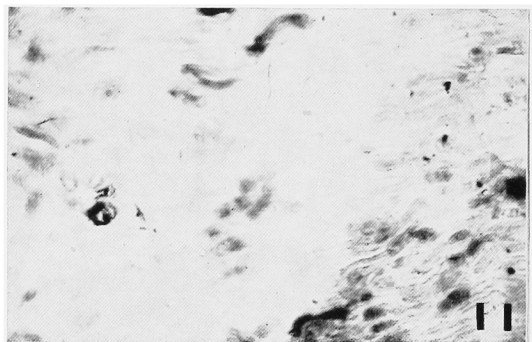


Fig. 11 B.M.U. 非投与群 3日後  
Acid. P. ( $\times 40$ )

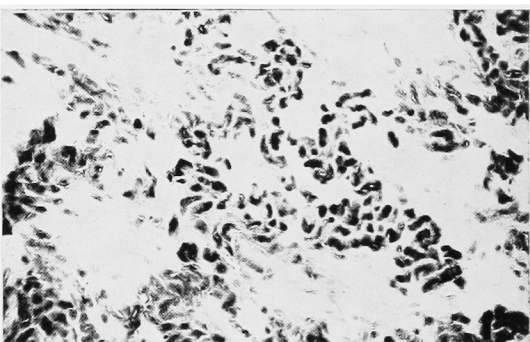


Fig. 15 B.M.U. 投与群 10日後  
Al. P. ( $\times 40$ )

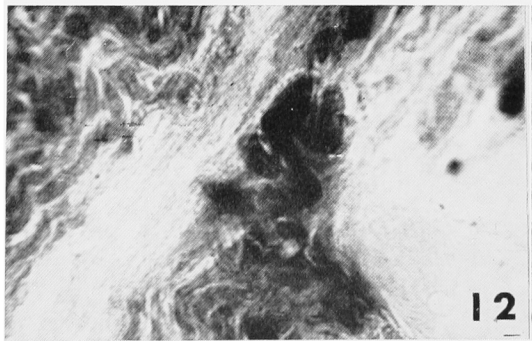


Fig. 12 B.M.U. 非投与群 10日後  
Acid. P. ( $\times 100$ )

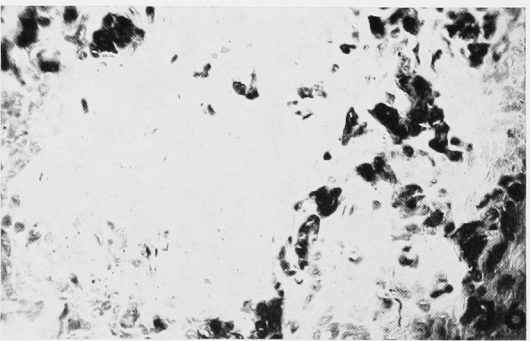


Fig. 16 B.M.U. 非投与群 24時間後  
Al. P. ( $\times 40$ )



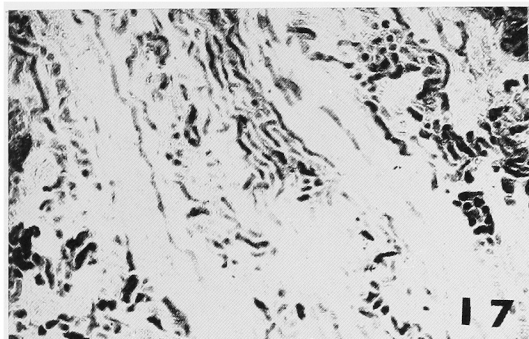


Fig. 17 B.M.U. 非投与群 5日後  
Al. P. ( $\times 40$ )

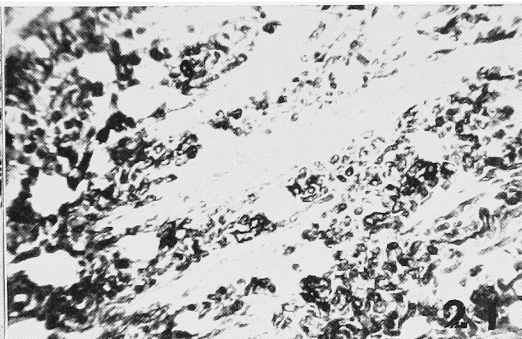


Fig. 21 B.M.U. 投与群 10日後  
S. D. ( $\times 40$ )

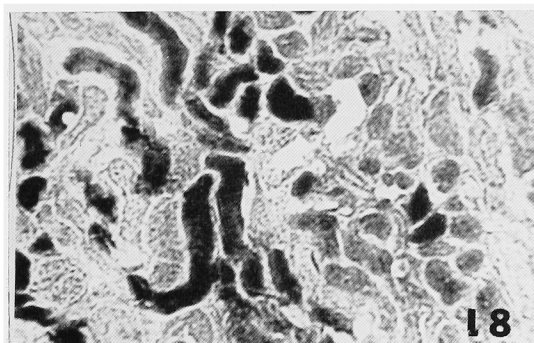


Fig. 18 B.M.U. 非投与群 10日後  
Al. P. ( $\times 100$ )

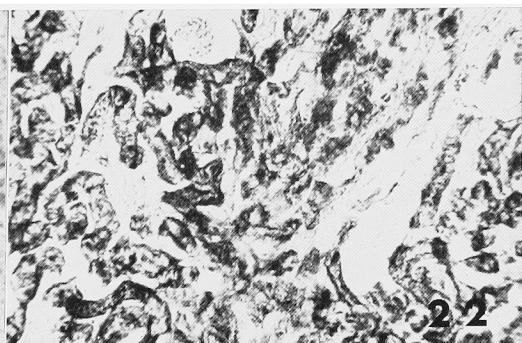


Fig. 22 B.M.U. 非投与群 24時間後  
S. D. ( $\times 40$ )

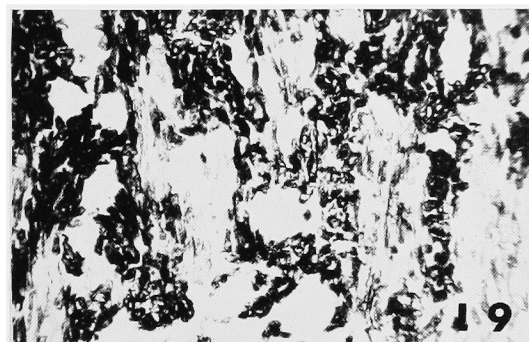


Fig. 19 B.M.U. 投与群 24時間後  
S. D. ( $\times 40$ )

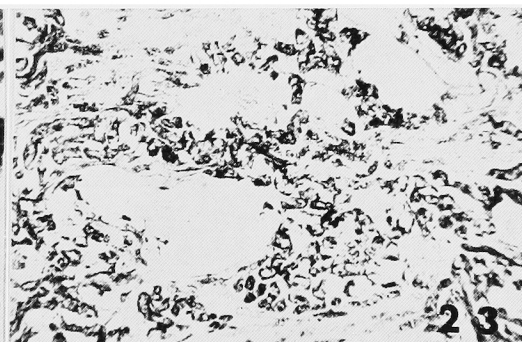


Fig. 23 B.M.U. 非投与群 5日後  
S. D. ( $\times 40$ )

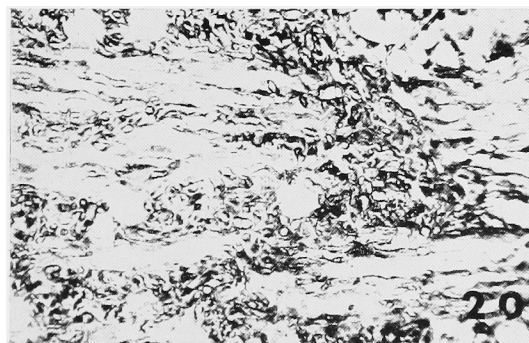


Fig. 20 B.M.U. 投与群 5日後  
S. D. ( $\times 40$ )

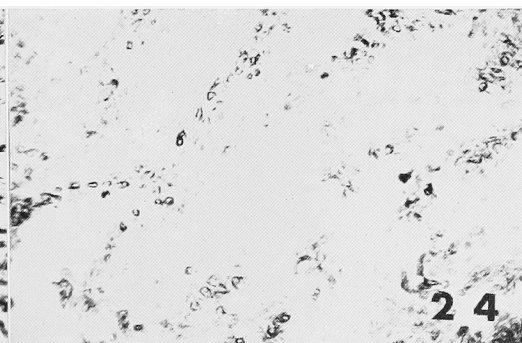


Fig. 24 B.M.U. 非投与群 10日後  
S. D. ( $\times 40$ )



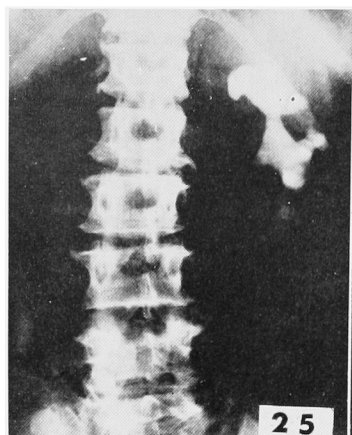


Fig. 25 症例 1  
術前単純撮影

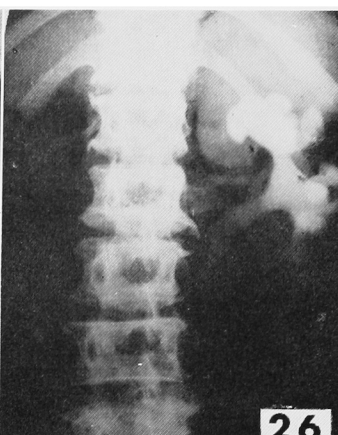


Fig. 26 症例 1  
術前 I.V.P. (15分)

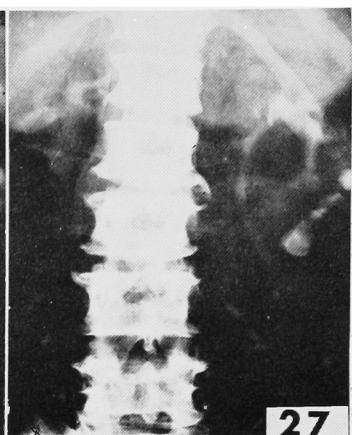


Fig. 27 症例 1  
術後 I.V.P. (5分)

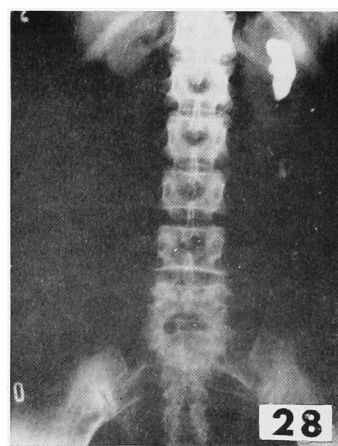


Fig. 28 症例 2  
術前単純撮影

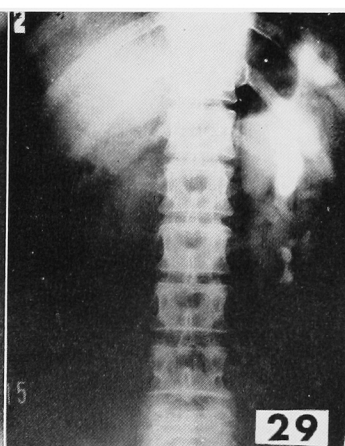


Fig. 29 症例 2  
術前 I.V.P. (15分)

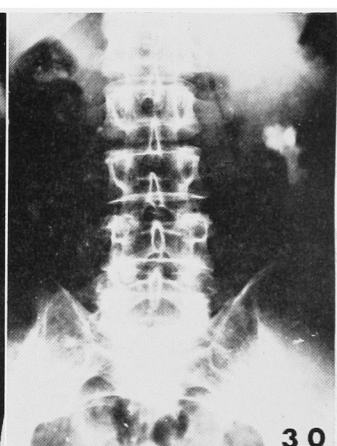


Fig. 30 症例 9  
術前単純撮影

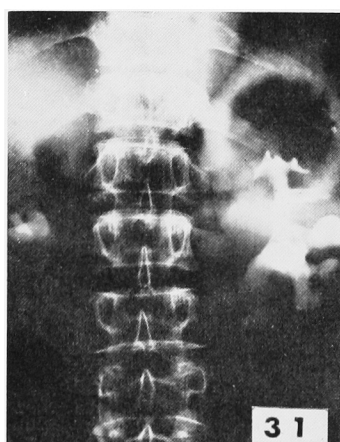


Fig. 31 症例 9  
術前 I.V.P. (15分)

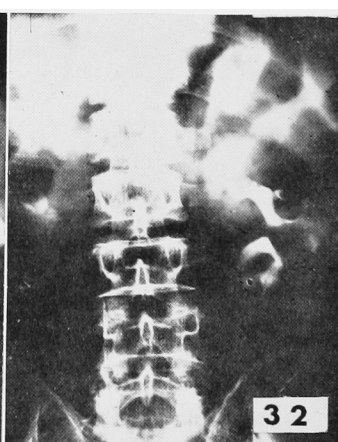


Fig. 32 症例 9  
術後 I.V.P. (5分)